

СКВОРЦОВА ТАМАРА АНДРЕЕВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**

**14.01.08-Педиатрия**

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук.

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении  
«Научный центр здоровья детей»

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук **Волынец Галина Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры  
госпитальной педиатрии № 2  
педиатрического факультета ГБОУ ВПО  
«Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И.Пирогова»  
Минздрава России

**Бельмер Сергей Викторович**

Доктор медицинских наук,  
заведующая отделением гастроэнтерологии  
и нарушений обмена веществ  
ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский  
исследовательский центр» Минздрава России

**Лаврова Алла Евгеньевна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт  
детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится «23» июня 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета  
Д 001.023.01 при ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва,  
Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр здоровья  
детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на  
сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Виньярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблема хронического гепатита С (ХГС) во всем мире привлекает внимание исследователей в связи с тем, что многие вопросы, касающиеся этого заболевания, остаются неизученными. Известно, что инфицированность детского населения вирусом гепатита С (НСV) в развитых странах составляет 0,1–0,4% (*Indolfi G., et all, 2010*), однако первичная заболеваемость ХГС детей в Российской Федерации (РФ) и в различных ее регионах остается мало изученной, что необходимо при планировании оказания медицинской помощи детям.

Известно, что у детей, как и у взрослых, ХГС клинически протекает, малосимптомно, уровень цитолитических ферментов часто остаётся нормальным или субнормальным, аутоиммунные процессы редки, а морфологические изменения в печени умеренны (*Roberts E.A., et all, 2002*). Однако иногда болезнь бывает более агрессивна (*Barshes N.R., et all, 2006*), и, несмотря на благоприятный прогноз заболевания в течение первых двух десятилетий жизни, у 4,0-6,0% детей развивается выраженный фиброз и цирроз печени (ЦП) уже в детском возрасте (*Goodman Z.D., et all, 2008*). Описаны случаи гепатоцеллюлярной карциномы (ГКЦ) вследствие НCV инфекции у детей (*Bortolotti F., et all, 2008, González-Peralta R.P., et all, 2009, Munir S., et all, 2010*). Дети с ХГС несут пожизненный риск развития ЦП и ГКЦ, усиливающийся под влиянием различных кофакторов (экология, пищевое поведение, сопутствующие заболевания, алкоголь и прочее), появляющихся и усиливающих по мере взросления ребёнка (*Goodman Z.D., et all, 2008, Nydegger A., et all, 2008*). Кроме того, дети, страдающие ХГС, являются источниками расширения пула носителей НCV в популяции и, следовательно, участниками распространения вируса, в том числе вертикального, что обуславливает необходимость проведения лечения этой инфекции ещё в детском возрасте.

Эффективность интерферонотерапии ХГС у детей составляет от 0,0% до 90,0% в зависимости от применяемых схем лечения и генотипа НCV (*Jara P., et all, 2008, Wirth S., et all, 2010*). Показано, что у взрослых положительным предиктором исхода интерферонотерапии является быстрый вирусологический ответ (БВО), когда стойкий вирусологический ответ (СВО) достигается в 89,0% случаев, и ранний вирусологический ответ (РВО), когда СВО достигается в 70,0% случаев (*Ridruejo E., et all, 2011, European Association for the Study of the Liver, 2014*). У детей в настоящее время предикторы положительного вирусологического ответа не установлены, что обуславливает необходимость их выявления с последующей разработкой индивидуализированного подхода

к терапии с учётом прогноза её эффективности с целью достижения максимально возможного положительного результата лечения.

**Цель исследования:** установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей с хроническим гепатитом С на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования для обоснования подбора индивидуализированной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Провести медико-статистический анализ первичной заболеваемости хроническим гепатитом С детского населения в Российской Федерации и различных ее регионах (по данным государственной статистики за 2003-2013 гг.).
2. Определить особенности течения хронического гепатита С у детей на основании анализа данных клинико-диагностических исследований.
3. Оценить эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С у детей при использовании монотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2а, лечении рекомбинантным интерфероном альфа-2а в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 и комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином на основании мониторинга вирусологического ответа.
4. Установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей.
5. Разработать принципы индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования и выявления предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию.

#### **Научная новизна**

Установлено, что за период 2003-2013гг. впервые выявленных случаев заболевания хроническим гепатитом С детей и подростков зарегистрировано 13555, что составляет 0,049% инфицированности HCV детского населения на территории Российской Федерации.

Доказано, что при хроническом гепатите С у детей имеются незначительные нарушения структуры печени или их отсутствие в 88,7% случаев, и в 11,3% случаев они достигают степени умеренных. Степень нарушения функции печени при хроническом гепатите С у детей соответствует ее отсутствию в 9,4%, незначительной - в 83,0%, умеренной – в 7,6% случаев.

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 с рекомбинантным интерфероном альфа-2а повышает эффективность терапии в 2 раза, приводя к более высоким показателям

частоты достижения первичной вирусологической ремиссии и стойкого вирусологического ответа у детей с генотипом 2/3 HCV.

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 способствует снижению частоты встречаемости и выраженности побочных эффектов интерферонотерапии.

При лечении хронического гепатита С у детей с генотипом 1 HCV наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином с достижением первичной вирусологической ремиссии в 82,3% и стойкого вирусологического ответа в 76,4%.

Установлено, что предикторами положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию при комбинированном лечении пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином хронического гепатита С у детей являются возраст ребенка от 6 лет, антропометрические данные (вес от 23 кг и рост от 115 см), а также уровень абсолютного числа нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16–22 ед/мл.

Эффективность терапии при использовании рекомбинантного интерферона альфа-2a с рекомбинантным интерлейкином-2 зависимости от возраста, а, соответственно, веса и роста детей, не имеет.

При лечении детей с хроническим гепатитом С рекомбинантным интерфероном альфа-2a и рекомбинантным интерлейкином-2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов крови 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ - 540/мкл и более на момент начала терапии.

### **Практическая значимость**

Динамика первичной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детского населения в регионах Российской Федерации с 2003 года по 2013 год, выявление наиболее неблагоприятных регионов по инфицированности вирусом гепатита С, могут быть использованы при планировании оказания медицинской помощи детям с хроническим гепатитом С.

Установленные предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей позволяют индивидуализировано подобрать наиболее эффективные методы лечения.

Разработанные принципы индивидуализированного подхода к выбору интерферонотерапии хронического гепатита С у детей и ее модификация в зависимости от вирусологического ответа позволит повысить эффективность лечения, уменьшить токсическое воздействие препаратов на организм ребенка, минимизировать развитие серьезных осложнений интерферонотерапии.

### **Апробация и внедрение результатов работы в практику**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVI конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2012); XVII съезде педиатров России с международным участием (Москва, 2013); XVII конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2014); XVIII конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2015); 15-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийском ежегодном конгрессе "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика" (Санкт-Петербург, 2013); 11-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии «Санкт-Петербург – Гастросессия-2014» (Санкт-Петербург, 2014).

За работу «Алгоритм диагностики и критерии выбора противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей» на конкурсе молодых ученых в рамках XVII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013 г.) присуждено 2 место.

Результаты работы внедрены в практику отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей», Краевого детского гепатологического – гастроэнтерологического центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, используются в учебных программах кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Патенты и изобретения:**

Патент на изобретение №2486526 Российская Федерация. Способ прогнозирования эффективности интерферонотерапии хронических гепатитов С у детей // Волынец Г.В., Потапов А.С. Пахомовская Н.Л., Цимбалова Е.Г., Скворцова Т.А., Семикина Е.Л.

Приоритетная справка на патент Российской Федерации № 2014121508. Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей // Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Ким Э.Ф., Филин А.В., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Сенякович В.М., Ильин А.Г., Конова С.Р., Пахомовская Н.Л., Варичкина М.А., Скворцова Т.А.; заявитель ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». заявл. 28.05.2014.

Приоритетная справка на патент Российской Федерации №2014125099. Способ прогнозирования эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С у

детей // Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Семикина Е.Л., Скворцова Т.А., Евлюхина Н.Н.; заявитель ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». заявл. 20.06.2014.

Результаты исследования опубликованы в 21 работе, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах текста, включает введение, 6 глав, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, 15 таблиц, 44 рисунка, список литературы (27 отечественных и 126 зарубежных источников).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем и материалы исследования**

Работа выполнена на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – д.м.н., проф. А.С.Потапов) Научно–исследовательского института педиатрии и в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы (руководитель – к.м.н. О.С.Гундобина) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.А.Баранов).

Под наблюдением находились 148 детей (49 мальчиков и 58 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст  $9,2 \pm 0,3$ ), с хроническим вирусным гепатитом С. 97 детей имели генотип 1 HCV (65,5%) и 51 ребенок генотип 2/3 HCV (34,5%).

Диагноз ХГС устанавливался согласно рекомендациям EASL (*European Association for the Study of the Liver, 2014*): выявление anti-HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА); выявление РНК HCV (качественный и количественный анализ) методом ПЦР в сыворотке крови и последующее генотипирование HCV. Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, руководитель – к.м.н. Т.А.Гаранжа.

У всех детей на основании сбора анамнеза и ретроспективного и проспективного анализа результатов исследований устанавливались пути вероятного инфицирования HCV. Оценивались клинические проявления, характер течения заболевания, динамика изменений лабораторных показателей, эффективность проводимого лечения.

Для определения характера морфологических изменений ткани печени при ХГС 93 больным проведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Биопсия печени проводилась в отделении общей хирургии (руководитель – д.м.н., проф. Д.А.Морозов) НИИ детской хирургии (директор – д.м.н., проф.

Д.А.Морозов) ФГБНУ НЦЗД врачом-хирургом – д.м.н., проф. В.М.Сеняковичем и врачом-хирургом – к.м.н., Т.А.Прудниковой.

Морфологическое исследование биоптатов печени проводилось на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д.м.н., проф. Е.Л.Туманова). При морфологическом исследовании ткани печени оценивались показатели, характеризующие: 1. Воспаление: клеточный инфильтрат и характер клеточного инфильтрата. 2. Дистрофию: форма и размер гепатоцитов, характеристика цитоплазмы, характеристика ядра гепатоцитов. 3. Гибель клеток: некроз, апоптоз. 4. Фиброз. 5. Цирроз. Для оценки индекса гистологической активности (ИГА) использовался полуколичественный индекс Knodell (*Knodell R.G., et all, 1981*). Оценка стадии фиброза при морфологическом исследовании биоптатов печени проводилась по методу R.G.Knodell в модификации V.Desmet и соавт., при этом степень фиброза оценивалась в зависимости от его выраженности по 5-ти балльной шкале от 0 до 4 баллов (*Desmet V.J., et all, 1994*).

Для оценки эластичности паренхимы печени, определения выраженности фиброза при помощи упругих волн 53 детям проведена фиброэластометрия печени. Оборудование Fibroscan, Echosens, France, с использованием датчика Small2. Результат оценивался в килопаскалях (кПа), что позволяло четко выделить степень выраженности фиброза по шкале Metavir (*Sandrin L., et all, 2011*): 1,5–5,8 кПа - F0 по Metavir, 5,9–7,2 кПа – F1 по Metavir, 7,3–9,5 кПа – F2 по Metavir, 9,6–12,5 кПа – F3 по Metavir, более 12,5 кПа – F3 по Metavir.

Для выявления различий в диагностике выраженности фиброза печени была выделена группа из 53 пациентов, которым одновременно была проведена и фиброэластометрия, и морфологическое исследование биоптатов печени.

Для оценки эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, а так же выявления наличия варикозного расширения вен пищевода и определение степени его выраженности 40 детям проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Исследование проведено на базе отделения эндоскопических и морфологических исследований (руководитель – д.м.н. М.М.Лохматов) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Л.С.Намазова-Баранова) ФГБНУ НЦЗД при использовании видеогастроскопов GIF XP150N, XP160, N180 (Olympus, Япония) с помощью цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II (Olympus, Япония).

Для оценки изменений гепатобилиарной зоны с помощью лучевых методов визуализации всем детям проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Исследование выполнено в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель –



д.м.н., проф. И.В.Дворяковский) ФГБНУ НЦЗД на ультразвуковом оборудовании экспертного класса GE LOGIQ 9, GE VIVID E9, MEDISON prestige accuvix V 20, TOSHIB Aplio XG V4.

Оценка степени нарушения функции печени проводилось по балльной системе, разработанной и запатентованной в ФГБНУ НЦЗД (*патент №2473904*), которая включает оценку биохимических показателей крови, отражающих участие печени в обмене белков, жиров, углеводов: аланинаминотрансфераза АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ), коэффициент де Ритиса, мочевины, аммиака, альбумина, церулоплазмина, трансферрина, фибриногена, протромбина, холестерина, билирубина, глюкозы, лактата (*Волынец Г.В. и соавт., 2013*). Оценка степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии проводилась по балльной системе, разработанной в ФГБНУ НЦЗД, которая включает оценку 10 показателей по 5-ти балльной шкале: выраженность фиброза печени по шкале Desmet, выраженность фиброза печени по шкале Metavir (фиброэластометрия), диаметр воротной вены, диаметр селезеночной вены, размер селезенки, степень выраженности варикозного расширения вен пищевода, наличие или отсутствие реканализации пупочной вены, асцита, гидроторакса, гидроперикарда (*Волынец Г.В. и соавт., 2014*).

Для установления биохимической активности ХГС всем детям выполнялись биохимические исследования крови с определением уровня АЛТ и АСТ. Выраженность синдрома холестаза определялась по показателям гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови. Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД при помощи автоматических биохимических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800.

Для установления влияния активных хронических герпесвирусных инфекций на течение ХГС 107 пациентов были обследованы на предмет выявления этих инфекций: методом ИФА определяли IgM и IgG-антитела к HSV1-2, EBV, CMV. Вирусспецифические ДНК вирусов EBV, CMV, HSV1-2 и HHV-6 определяли методом ПЦР в клетках крови и биоптатах печени, используя коммерческий набор «ДНК-сорб-В» фирмы «АмплиСенс» Центрального НИИ эпидемиологии МЗ РФ. Исследование проводилось в научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, руководитель – к.м.н. Т.А.Гаранжа.

Для оценки состояния системы интерферонов 53 детям проведено определение уровня сывороточного IFN, индуцированного синтеза лимфоцитами крови IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  по методу Соловьева и Бектимирова (1981г.). Исследование проводилось в лаборатории

противовирусного иммунитета ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, руководитель – д.м.н., проф. О.Н.Щегловитова.

Учитывая, что состояние системы интерферонов тесно связано с функцией лимфоцитов крови, 31 ребенку до начала терапии и в динамике на фоне лечения (через 4, 12, 24 и 48 недель) было проведено определение абсолютного числа лимфоцитов крови и их субпопуляций CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD16+56+. Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД на лазерном цитометре Facs Calibur (Beckton Dickinson, США), программное обеспечение CellQuest. Анализ клеточных популяций оценивался по точечным графикам и гистограммам.

Забор крови для клинического исследования с определением уровня сывороточного гемоглобина, абсолютного количества лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов осуществлялся всем детям на момент начала лечения и в динамике на фоне интерферонотерапии.

Длительность лечения (24 недели при генотипе 2/3 HCV и 48 недель при генотипе 1 HCV), вирусологический мониторинг для оценки эффективности интерферонотерапии проводились согласно рекомендациям EASL (*European Association for the Study of the Liver, 2014*).

С целью оценки побочных эффектов противовирусной терапии родителям и детям было рекомендовано ведение дневников с ежедневной регистрацией состояния ребенка и его изменений на фоне лечения и еженедельным их анализом.

Для установления влияния интерферонотерапии на физическое развитие детей всем пациентам на момент начала лечения и в динамике (в контрольных точках лечения – через 4, 12, 24, 48 недель лечения) оценивалось физическое развитие по антропометрическим данным.

Для проведения сравнительного анализа эффективности лечения были выделены пациенты - 107 детей - получавшие интерферонотерапию, которые в последующем были разделены на 3 группы: первая группа - 47 детей (средний возраст  $10,9 \pm 0,5$  лет), 28 мальчиков и 19 девочек, которые получали в период 2001 – 2008 гг. лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2а ( $\text{rIFN}\alpha\text{-2a}$ ): подкожно в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю. Среди них 35 (75,0%) детей имели генотип 1 HCV и 12 (25,0%) – генотип 2/3 HCV. Детям этой группы проводился ретроспективный анализ эффективности интерферонотерапии в соответствии с рекомендациями EASL (*European Association for the Study of the Liver, 2014*). Вторая группа включала 31 ребенка (средний возраст  $10,1 \pm 0,7$  лет), 11 мальчиков и 20 девочек, которые получали лечение  $\text{rIFN}\alpha\text{-2a}$  подкожно в дозе 3 млн. МЕ

3 раза в неделю с рекомбинантным интерлейкином-2 (rIL2) в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1,0 мг) 2 раза в неделю, в течение 2-х недель с последующим переходом на пероральный прием в течение 8 недель, после чего делался перерыв в приеме препарата на 4 недели. Далее терапия rIL2 продолжалась на протяжении всего срока применения rIFN $\alpha$ -2a. У 20 детей (65,0%) определялся генотип 1 HCV, у 11 (35,0%) – генотипы 2/3 HCV. В третью группу вошли 29 детей (средний возраст 9,1 $\pm$ 0,8 лет), 12 мальчиков и 17 девочек, которые получали комбинированную терапию пегилированным интерфероном альфа-2b (pegIFN $\alpha$ -2b) в начальной дозе 60 мг/кг/неделю и рибавирином, начальная суточная доза которого составила 15 мг/кг/сутки. У 17 детей определялся генотип 1 HCV (58,6%) и у 12 (41,4%) – генотип 2/3 HCV.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20» (SPSS Inc., США) включающий: анализ количественных исследований - средняя арифметическая вариационного ряда (M) и средней арифметической ошибки (m); достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t-критерию Стьюдента. При анализе качественных исследований достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах, оценивали по критерию согласия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). По таблицам  $\chi^2$  при учете одной степени свободы определяли достоверность различий и достоверность наблюдаемой ассоциации. Корреляционная зависимость (корреляционный анализ Спирмена) между двумя случайными признаками оценивалась при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20» и включала: построение корреляционного поля, составление корреляционной таблицы, выявление меры связи между признаками с целью установления влияния того или иного фактора на результат. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7- умеренная, 0,7-0,9- сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Различия считались значимыми на уровне  $p<0,05$ . Анализ диагностической и прогностической значимости прогнозирования эффективности интерферонотерапии, а так же оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых при использовании данных 107 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С.

Протоколы исследования были одобрены независимым Локальным этическим комитетом и ученым советом ФГБНУ НЦЗД. С родителями детей проводилась беседа о клиническом исследовании, освещались основные положения проводимой работы, были подписаны информированные согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный по данным государственной статистики за 2003–2013 гг. медико-статистический анализ показал, что первичная заболеваемость ХГС детского населения РФ была нестабильной и разнонаправленной (рисунок 1). В целом по стране за последние 11 лет суммарное количество случаев ХГС детей составило 13555, что достигает 0,049% инфицированности населения соответствующего возраста (с учетом общего количества детского населения РФ, составляющего на первое января 2014 года 27 374 тысячи человек), что значительно меньше, чем в развитых странах (*Indolfi G., et all, 2010, Всемирная организация здравоохранения, 2010*), и свидетельствует о необходимости совершенствования работы по раннему выявлению HCV-инфекции у детей и подростков, так как активное обследование на предмет обнаружения HCV инфекции у наблюдаемых пациентов в ФГБНУ НЦЗД установлено лишь в 51 из 148 случаев (34,3%).



**Рисунок 1** – Динамика первичной заболеваемости детей хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации (на 100000 населения соответствующего возраста) (за период 2003-2007 гг. – дети до 14 лет, за период 2006-2013 гг. – дети до 17 лет).

Клинически заболевание клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации (87,8%), диспепсии (41,2%), геморрагическими проявлениями (10,1%). У 60,8% детей при УЗИ органов брюшной полости обнаруживались признаки дисфункции билиарного тракта. Гепатомегалия и спленомегалия при УЗИ определялись у 6,7% и 2,7% пациентов соответственно, узлы регенерации в печени определялись в 2,0% случаев, что не противоречит исследованиям, свидетельствующим о том, что тяжёлый фиброз и цирроз печени при ХГС у детей обнаруживается лишь у 2,0% пациентов (*González-Peralta R.P., et all, 2009, Munir S., et all, 2010*).

Биохимическая активность определяется у 25,6% больных, при этом повышение уровня АЛТ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы (ВГН), выявлено у 33 из 148 наблюдаемых детей (22,2%), повышение уровня АЛТ в диапазоне от 3 до 5 ВГН - у 5 из 148 детей (3,4%), уровень АЛТ более 5 ВГН не был зарегистрирован ни в одном случае. Повышение уровня АСТ до 1,5-2 ВГН выявлено у 29 из 148 детей (19,5%), до 3 ВГН и выше не было выявлено ни в одном случае.

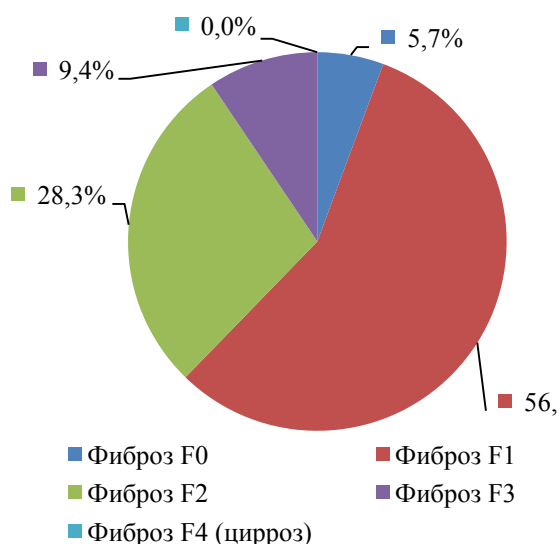
У 55,1% обследованных детей обнаружены хронические активные герпесвирусные инфекции, которые сопровождались наличием специфических ДНК герпесвирусов в количестве не менее 1000 копий/экв/мл в клетках крови и/или биоптатах печени. Анализ влияния различных герпесвирусов на течение ХГС у детей показал их неблагоприятное действие, характеризующееся усилением синдрома цитолиза при хронических активных EBV (АЛТ  $146,8 \pm 28,3$  Ед/л против  $68,4 \pm 5,4$  Ед/л, АСТ  $134,0 \pm 14,6$  Ед/л против  $52,4 \pm 14,5$  Ед/л,  $p < 0,05$  и HHV6 инфекциях (АЛТ  $121,8 \pm 26,1$  Ед/л против  $61,4 \pm 5,4$  Ед/л, АСТ  $118,7 \pm 24,3$  Ед/л против  $46,3 \pm 9,6$  Ед/л,  $p < 0,05$ ) и более высокими биохимическими показателями, характеризующими синдром холестаза при хронической активной HSV1–2 инфекции (ГТПП  $29,3 \pm 5,2$  против  $12,1 \pm 1,9$  Ед/л,  $p < 0,05$ ; ЩФ  $272,0 \pm 19,1$  против  $209,0 \pm 18,8$  Ед/л;  $p < 0,05$ ).

Эндоскопически визуализируемые при проведении ФЭГДС изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта определялись в 72,5% случаев: в 69,0% случаев диагностировался хронический гастрит, в 31,0% случае – хронический дуоденит, в 62,0% случаев – эзофагит. Это обуславливает целесообразность проведения детям с ХГС не только УЗИ органов брюшной полости, но и ФЭГДС с целью выявления сопутствующих заболеваний и коррекции лечения. Варикозное расширение вен пищевода I степени обнаруживается в 2,0% случаев у пациентов с ЦП в исходе ХГС.

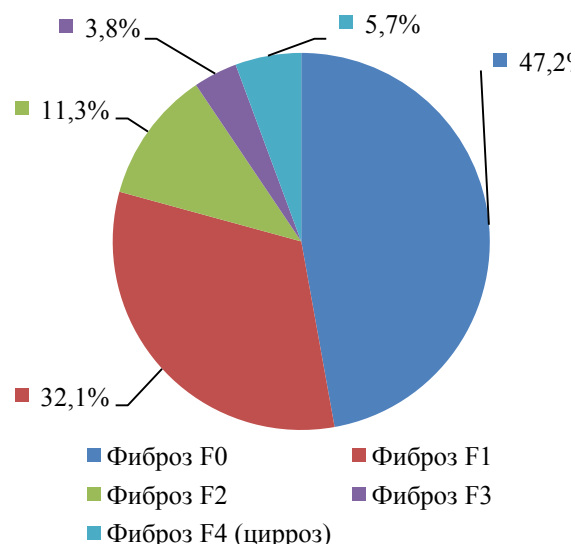
Установлено, что ХГС у детей сопровождается выраженным дисбалансом системы интерферонов, который характеризуется повышением сывороточного IFN (более чем в 2 раза выше нормы) и низким уровнем индуцированного синтеза IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  лимфоцитами крови. Уровень сывороточного IFN в группах 2 и 3 составил  $22,2 \pm 4,4$  ед/мл и  $21,0 \pm 2,4$  ед/мл соответственно (при норме 0-4 ед/мл). Количество «нулевых» сывороток на момент начала терапии составило 18,4% (n=11): в группе 2 показатель - у 3 детей (9,7%), в группе 3 – у 8 пациентов (27,6%); к моменту окончания терапии в группах 2 и 3 - 48,3% и 100,0% соответственно ( $p < 0,011$ ). Индуцированная продукция клетками крови IFN $\alpha$  до начала интерферонотерапии в группах 2 и 3 составила  $240,0 \pm 15,8$  ед/мл и  $216,3 \pm 27,7$  ед/мл соответственно (при норме 320 ед/мл). На момент окончания интерферонотерапии уровень индуцированного синтеза IFN $\alpha$  составил  $266,7 \pm 33,7$  ед/мл в группе 2 ( $p > 0,05$ ),  $280,0 \pm 24,6$  ед/мл в группе 3 ( $p > 0,05$ ). Индуцированный синтез IFN $\gamma$  лимфоцитами крови до начала

интерферонотерапии в группах 2 и 3 составил  $12,2 \pm 1,5$  ед/мл и  $12,6 \pm 1,7$  ед/мл соответственно (при норме 32 ед/мл); на момент окончания интерферонотерапии отмечалось его увеличение в группе 2 до  $27,4 \pm 1,6$  ед/мл ( $p < 0,05$ ), в группе 3 до  $21,5 \pm 0,9$  ед/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, можно заключить, что интерферонотерапия благоприятно влияет на показатели системы интерферонов, снижая уровень сывороточного интерферона до референсных значений, и увеличивая сниженный уровень индуцированного синтеза ИФН $\gamma$ , уровень индуцированного синтеза ИФН $\alpha$  достоверно не изменялся.

ХГС у детей не сопровождается значительными нарушениями структуры печени. На рисунках 2-3 представлены данные частоты встречаемости различных степеней выраженности фиброза печени, определяемого по данным морфологического исследования ткани печени (рисунок 2) и фиброэластометрии (рисунок 3). Из представленных данных следует, что при использовании различных методов исследования имеются значительные различия в частоте выявляемости фиброза: F0 при морфологическом исследовании обнаруживается в 5,7% случаев против 47,2% при фиброэластометрии ( $p < 0,001$ ). Фиброз F1 в 56,6% случаев определялся при морфологическом исследовании против 32,1% случаев при фиброэластометрии ( $p < 0,013$ ), F2 – 28,3% случаев при морфологическом исследовании против 11,3% при фиброэластометрии ( $p < 0,011$ ). достоверных различий в частоте определения F3 при морфологическом исследовании и проведении фиброэластометрии не выявлено (9,4% против 3,8% случаев,  $p > 0,05$ ).



**Рисунок 2** - Стадии фиброза печени при хроническом гепатите С у детей, диагностированные по данным морфологического исследования ткани печени (n=53).



**Рисунок 3** - Стадии фиброза печени при хроническом гепатите С у детей, диагностированные по данным фиброэластометрии (n=53).

Это может свидетельствовать о том, что фиброз F3-F4, выявленный при фиброэластометрии, не требует уточнения степени его выраженности с помощью морфологического исследования. Фиброз F0-F1 по Metavir по данным фиброэластометрии имеет значительные различия в частоте встречаемости с данными морфологической картины, но не требует уточнения степени выраженности фиброза с помощью морфологического исследования для принятия решения о необходимости интерферонотерапии, так как фиброз F0-F1, согласно рекомендациям EASL, не является прямым показанием для её проведения. Фиброз F2 по Metavir требует уточнения степени фиброза с помощью морфологического исследования ткани печени для принятия решения о необходимости проведения интерферонотерапии, так как у этих пациентов морфологически может определяться как фиброз F1, так и фиброз F3.

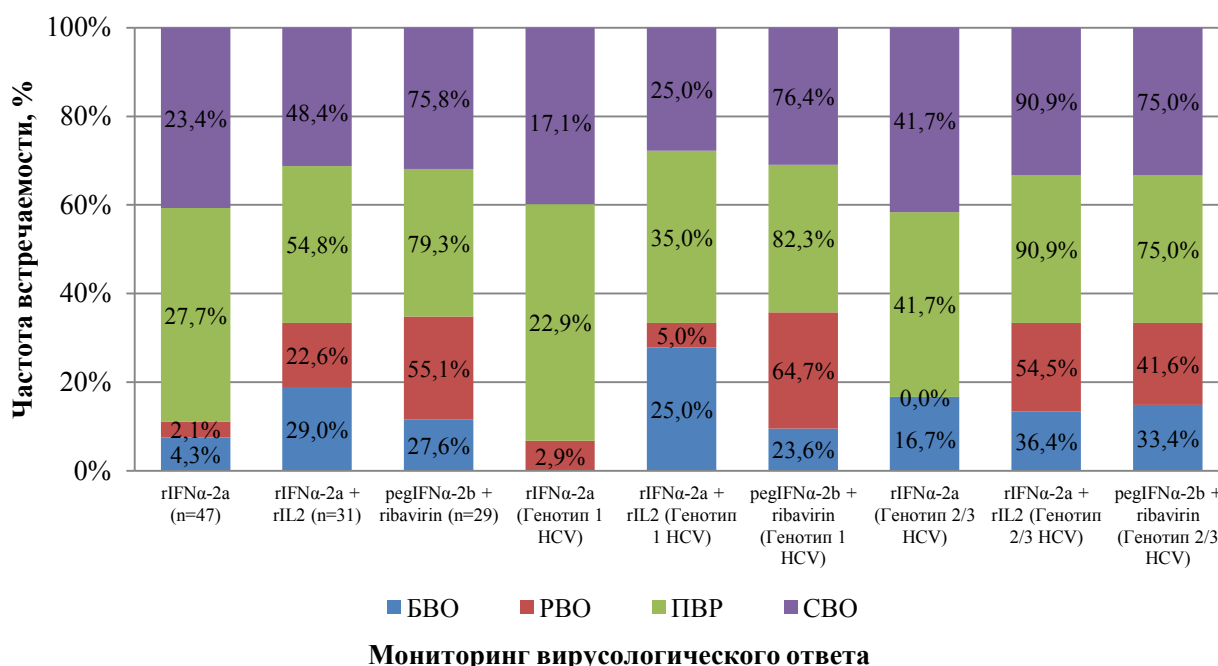
Сравнительный анализ нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при ХГС у детей, проведенный на основе разработанной балльной системы (Волынец Г.В. и соавт., 2014) и показателей, характеризующих степень фиброза печени по данным фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени показал, что у пациентов у которых и по данным фиброэластометрии, и по данным морфологического исследования печени определялся фиброз печени F0-F1, нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии были снижены на  $5,7 \pm 0,8\%$ . Фиброз печени F2 по данным и фиброэластометрии, и морфологического исследования ткани печени соответствовал нарушению структуры печени и выраженности портальной гипертензии на  $5,8 \pm 0,3\%$  ( $p > 0,1$  по сравнению с результатами при фиброзе F0-F1). Фиброз печени F3-F4 по данным и фиброэластометрии, и морфологического исследования ткани печени соответствовал нарушению структуры печени и выраженности портальной гипертензии на  $12,0 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с фиброзом и F0-F1, и F2).

Разработанная балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии может использоваться в качестве вспомогательного инструмента при решении вопроса о необходимости проведения интерферонотерапии при отсутствии данных морфологического исследования ткани печени.

Установлено, что функции печени у детей с ХГС, у которых по данным фиброэластометрии показатели соответствовали F0-F1 по Metavir ( $n=43$ ), были снижены на 5,0-25,5% и в 88,4% случаев соответствовали незначительным нарушениям ( $n=38$ ). У детей ( $n=5$ ) с выраженным фиброзом печени (F3-F4 по Metavir) функции печени были снижены 20,0-27,0% и в 80,0% случаев ( $n=4$ ) соответствовали умеренным нарушениям. У детей, данные фиброэластометрии которых соответствовали F2 по Metavir ( $n=5$ ), функции печени были снижены на 18,0-25,0%, и в 80,0% случаев соответствовало незначительным

нарушениям (n=4), а в 20,0% - умеренным. Тяжелых нарушений функции печени у наблюдаемых детей с ХГС выявлено не было. Это доказывает, что ХГС у детей не сопровождается тяжелыми нарушениями функции печени.

Анализ эффективности интерферонотерапии в 3 анализируемых группах пациентов (рисунок 4) показал невысокую частоту достижения ПВР и СВО в группе детей, получающих терапию rIFN $\alpha$ -2a (27,7% и 23,4% соответственно). СВО при генотипе 1 HCV составил 17,1%, при генотипе 2/3 – 41,7%. При включении rIL-2 в схему терапии rIFN $\alpha$ -2a, эффективность лечения увеличилась более чем в 2 раза, частота достижения СВО составила 48,4%, а у детей с генотипом 2/3 HCV - 90,9% у детей (p<0,001).



Мониторинг вирусологического ответа

**Рисунок 4** – Эффективность интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у детей по данным вирусологического мониторинга при использовании различных схем лечения.

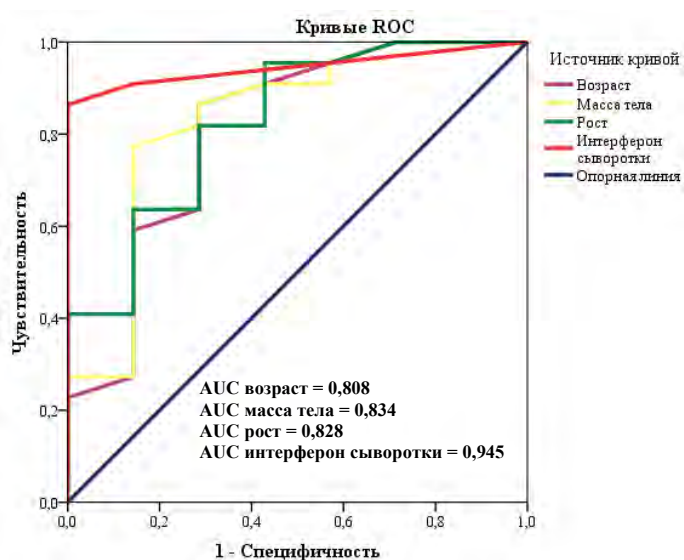
ПВР и СВО при использовании комбинированной терапии pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином (группа 3) достигнуты в 79,3% и 75,0% случаев соответственно: при генотипе 1 HCV – 82,3% и 76,4%, при генотипе 2/3 – 75,0% и 75,0% (p<0,001 при сравнении с показателями детей группы 1 при генотипе 1 HCV). Частота достижения ПВР и СВО при генотипе 2/3 HCV составила 90,9% и 90,9% при лечении rIFN $\alpha$ -2a и rIL-2 (группа 2); p>0,05 при сравнении с показателями детей группы 3.

Из представленных данных следует, что использование rIL-2 при терапии ХГС у детей rIFN $\alpha$ -2a значительно повышает ее эффективность, приводя к более высоким показателям частоты достижения ПВР и СВО у пациентов с генотипом 2/3 HCV (p<0,001).

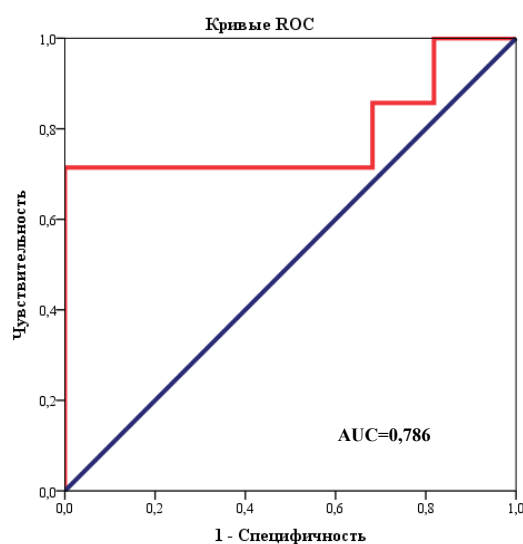


Комбинированная терапия pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином является наиболее эффективной схемой лечения ХГС у детей с генотипом 1 HCV.

На основании комплексной оценки результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования и многофакторного статистического анализа, выделены предикторы положительного вирусологического ответа, которыми являются (рисунок 5-6): возраст детей ( $R=0,429$ ,  $p=0,020$ ) и антропометрические показатели пациентов (вес  $R=0,850$ ,  $p=0,000$  и рост  $R=0,966$ ,  $p=0,000$ ) на момент начала терапии. Лечение более эффективно, если начало его приходится на возраст от 6 лет ( $AUC=0,808$ ) и старше, рост от 115 см ( $AUC=0,828$ ) и выше, вес от 23 кг ( $AUC=0,834$ ) и более, - при использовании комбинированной терапии pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином. Эффективность применения rIFN $\alpha$ -2a с rIL-2 зависимости от возраста (веса и роста) детей не имеет.



**Рисунок 5** - Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином в зависимости от возраста, массы тела, роста, уровня IFN сыворотки. Результаты ROC-анализа.

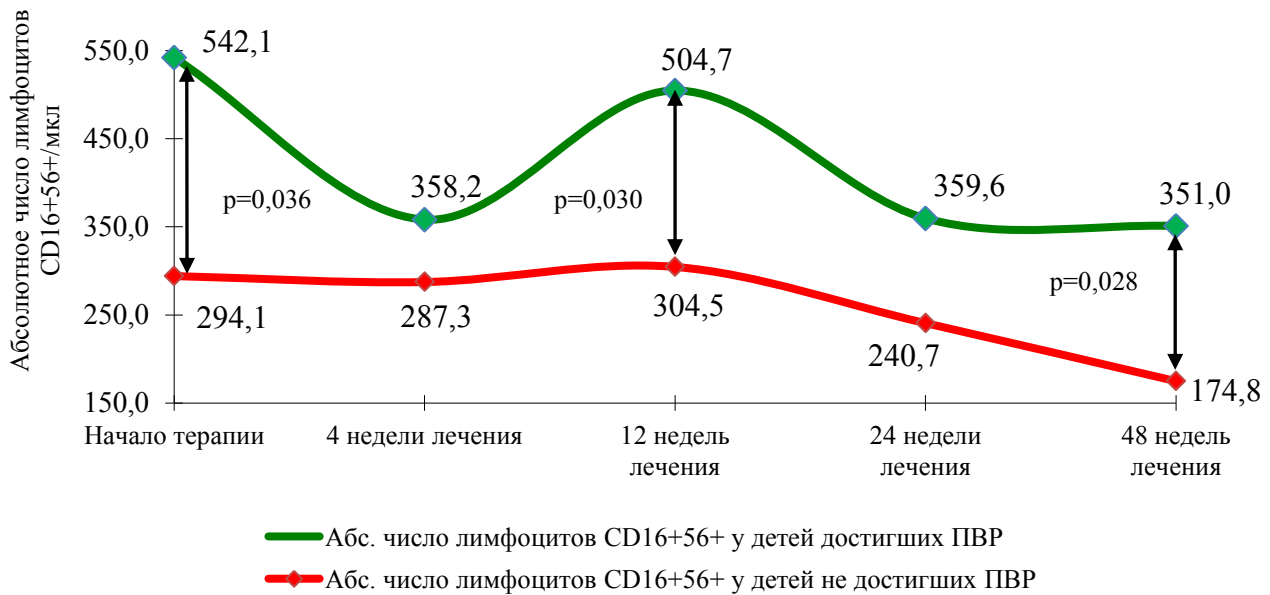


**Рисунок 6** - Прогнозирование эффективности комбинированной терапии pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином в зависимости от уровня абсолютного числа нейтрофилов крови (в мкл) на момент начала терапии. Результаты ROC-анализа.

Предикторами положительного вирусологического ответа при лечении ХГС у детей pegIFN $\alpha$ -2b и рибавирином также являются уровень абсолютного числа лимфоцитов крови 2500/мкл ( $R=0,506$ ,  $p=0,005$ ) и более, нейтрофилов крови 2000-3400/мкл ( $R=0,561$ ,  $p=0,002$ ) и уровень сывороточного интерферона в диапазоне 16–22 ед/мл ( $R=0,669$ ,  $p=0,000$ ) на момент начала терапии (рисунок 5-6).

При лечении хронического гепатита С у детей rIFN $\alpha$ -2a и rIL-2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа

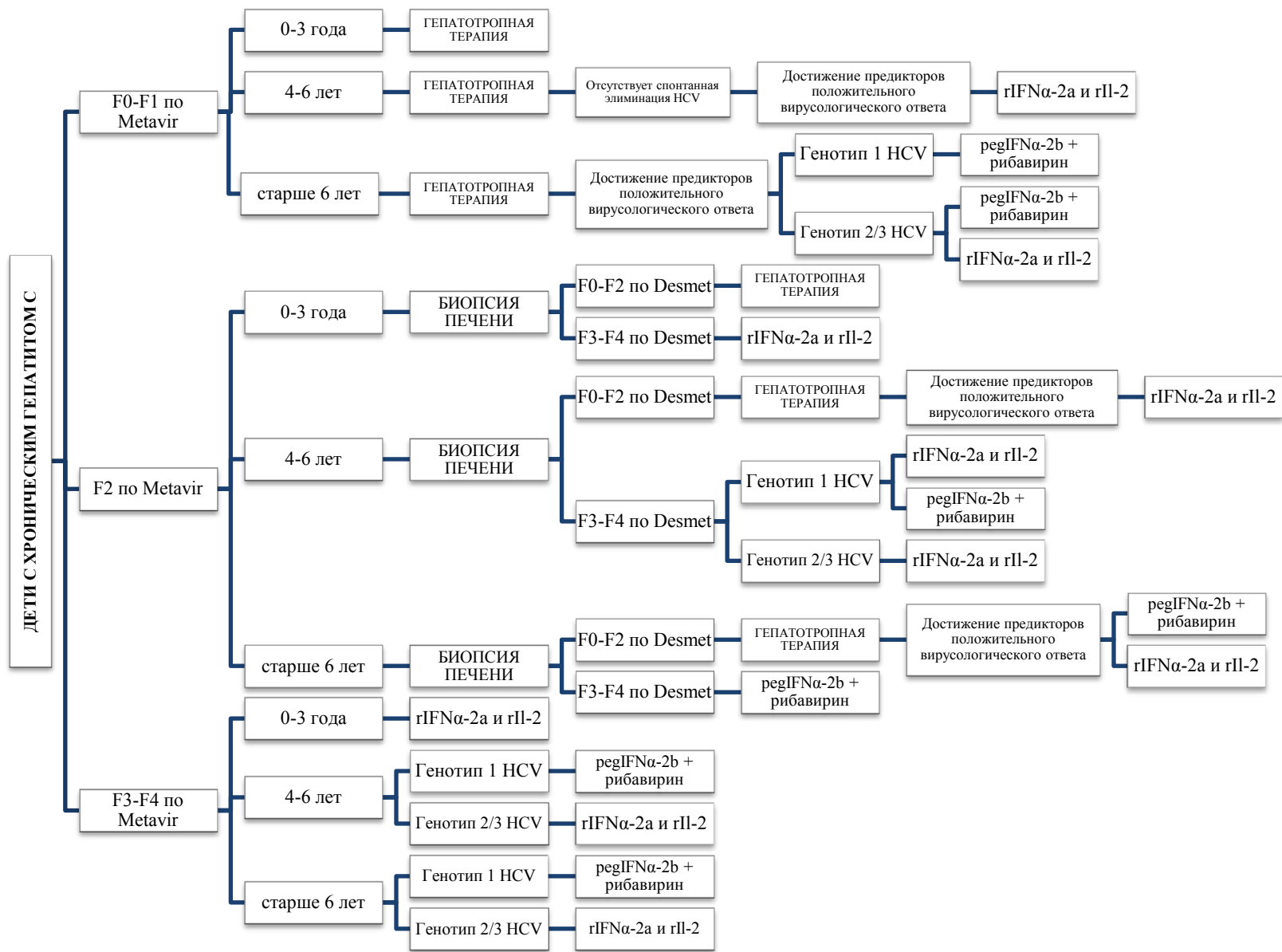
лимфоцитов 2500/мкл и более ( $R=0,826$ ,  $p=0,000$ ), и лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более на момент начала терапии (рисунок 7).



**Рисунок 7** – Абсолютное число лимфоцитов CD16+56+ крови на момент начала лечения и в динамике на фоне терапии rIFN $\alpha$ -2a и rIL-2 у пациентов, достигших и не достигших первичной вирусологической ремиссии.

С учётом выявленных предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию хронического гепатита С у детей разработан алгоритм подбора индивидуализированной терапии (рисунок 8), согласно которому вначале принимается решение о целесообразности проведения интерферонотерапии в зависимости от возраста ребёнка (его веса и роста) и данных лучевых методов визуализации (определение степени выраженности фиброза). При необходимости уточнения степени выраженности фиброза проводится биопсия печени, а при наличии противопоказаний к ее проведению – проводится оценка степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии по балльной системе. При принятии положительного решения о проведении интерферонотерапии оцениваются предикторы положительного вирусологического ответа с последующим выбором схемы лечения.

Индивидуализированный подход к выбору интерферонотерапии позволяет повысить эффективность терапии, уменьшить ее длительность (исключить проведение повторных курсов лечения), нивелировать токсическое воздействие препаратов на организм ребенка, минимизировать развитие серьезных осложнений интерферонотерапии, снизить материальные затраты на лечение ребенка, значимые как для семьи пациентов, так и для здравоохранения в целом.



**Рисунок 8** - Алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей.

## ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость хроническим гепатитом С детского населения Российской Федерации за период 2006–2013 гг. снизилась с 4,54 до 2,08 на 100000 населения соответствующего возраста, в течение 2003-2013 гг. была разнонаправленной и нестабильной во всех регионах страны, инфицированность детей вирусом гепатита С составляет 0,049%.
2. Хронический гепатит С у детей клинически сопровождается синдромом хронической неспецифической интоксикации, в 41,2% случаев – синдромом диспепсии и в 10,1% – геморрагическим синдромом. В 72,5% случаев встречаются эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта воспалительного характера, у 60,8% больных диагностируется дисфункция билиарного тракта. Увеличение размеров печени определяется в 6,7% случаев, селезёнки – в 2,7%. У 25,6% пациентов имеется биохимическая активность, которая характеризуется незначительным повышением цитолитической активности в 22,2% случаев и умеренным повышением – в 3,4% случаев.
3. Степень нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии при хроническом гепатите С у детей соответствует их отсутствию в 5,7% случаев, незначительной – в 83,0%, умеренной – в 11,3%. Степень нарушения функции печени при хроническом гепатите С у детей соответствует ее отсутствию в 9,4%, незначительной - в 83,0%, умеренной – в 7,6% случаев.
4. При лечении хронического гепатита С у детей с генотипом 1 вируса гепатита С наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином с достижением первичной вирусологической ремиссии в 82,3% и стойкого вирусологического ответа в 76,4%, у детей с генотипом 2/3 вируса гепатита С целесообразно применять рекомбинантный интерферон альфа–2a и рекомбинантный интерлейкин–2 с достижением первичной вирусологической ремиссии и стойкого вирусологического ответа в 90,9%. При проведении монотерапии рекомбинантным интерфероном альфа–2a первичная вирусологическая ремиссия достигается в 27,7%, стойкий вирусологический ответ – в 23,4%
5. Предикторами положительного вирусологического ответа при комбинированном лечении пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином являются возраст от 6 лет и старше, рост от 115 см, вес от 23 кг, исходный уровень абсолютного количества лимфоцитов крови 2500/мкл и более, уровень абсолютного количества

нейтрофилов крови в диапазоне 2000–3400/мкл, исходный уровень сывороточного интерферона в диапазоне 16–22 ед/мл. Предикторами положительного вирусологического ответа при лечении рекомбинантным интерфероном альфа–2а и рекомбинантным интерлейкином–2 являются исходный уровень абсолютного количества лимфоцитов крови 2500/мкл и более, лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более.

6. Выбор индивидуализированной терапии должен проводиться с учетом предикторов положительного вирусологического ответа: детям в возрасте от 3 до 6 лет лечение проводится рекомбинантным интерфероном альфа–2а и рекомбинантным интерлейкином–2, после 6 лет – применяется комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином при инфицировании вирусом гепатита С 1 генотипа. Детям, не имеющим положительные предикторы вирусологического ответа, показано проведение гепатотропной и посиндромной терапии до их достижения

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Обследовать с целью исключения инфицированности вирусом гепатита С необходимо:
  - Детей, родившихся от матерей, инфицированных вирусом гепатита С.
  - Детей из социально неблагополучных семей.
  - Детей, у которых в анамнезе имели место переливания крови и/или ее компонентов.
  - Дети, у которых в анамнезе имели место инвазивные медицинские манипуляции.
  - Детей, имеющих симптомокомплекс, характеризующий хроническую неспецифическую интоксикацию, диспепсию, геморрагический синдром, имеющих увеличение печени и селезенки.
2. Детям с хроническим гепатитом С необходимо проводить фиброзофагогастроуденоскопию с целью выявления воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости для оценки состояния гепатобилиарной системы.
3. С целью исключения хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с хроническим гепатитом С необходимо исследование крови на специфические антитела класса IgM и IgG к вирусам семейства герпесвирусов методом иммуноферментного анализа и специфические ДНК герпесвирусов в клетках крови и/или ткани печени методом полимеразной цепной реакции.

4. При решении вопроса о необходимости проведения интерферонотерапии оценка степени фиброза печени проводится по данным фиброэластометрии:
  - a. При фиброзе F0-F1 прямых показаний для проведения интерферонотерапии нет.
  - b. При фиброзе F3-F4 проводится интерферонотерапия.
  - c. При фиброзе F2 по данным фиброэластометрии проводится биопсия печени и морфологическое исследование с уточнением степени фиброза для последующего решения вопроса о проведении интерферонотерапии.
  - d. При наличии противопоказаний для проведения биопсии печени положительное решение о проведении интерферонотерапии может приниматься при нарушении структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 10,0% и более, определяемой по балльной системе.
5. При принятии решения о начале лечения и выборе интерферонотерапии необходимо учитывать возраст, вес и рост ребенка. Лечение с использованием комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином проводится при достижении ребёнком возраста 6 лет, веса 23 кг и роста 115 см. Лечение детей, не достигших 6-ти летнего возраста, 23 кг веса и 115 см роста, терапия проводится рекомбинантным интерфероном альфа-2a и рекомбинантным интерлейкином-2 в режиме дозирования 0,02 мг/кг в сутки подкожно (но не более 1 мг) 2 раза в неделю в течение 2-х недель с последующим переходом на пероральный прием в течение 8 недель, после чего делается перерыв в приёме препарата на 4 недели. Терапия продолжается на протяжении всего срока применения рекомбинантного интерферона альфа-2a.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Ильин А.Г., Конова С.Р. Динамика первичной заболеваемости хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации // Медико–социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. 2011. – №3–4. – С.30-48.
2. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Сурков А.Н., А.Е. Александров, Полякова С.И., Четкина Т.С., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени в обмене белков у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т.22. – №2. – С.63.
3. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Сурков А.Н., А.Е. Александров, Полякова С.И., Четкина Т.С., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени в обмене жиров и билирубина у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т.22. – №2. – С.63.
4. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Сурков А.Н., А.Е. Александров, Полякова С.И., Четкина Т.С., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени в обмене углеводов у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т.22. – №2. – С.63.

5. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Скворцова Т.А. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексной терапии хронического гепатита С у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т.22. – №2. – С.16.
6. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Цимбалова Е.Г., Скворцова Т.А., Семикина Е.Л. Патент на изобретение // RUS 2486526 от 15.05.2012.
7. Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Семикина Е.Л., Пахомовская Н.Л., Потапов А.С. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при лечении хронического гепатита С интерфероном альфа-2а (рофероном) в комбинации с рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкином) у детей // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. – 2012. – №4. – М.7.
8. Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Пахомовская Н.Л., Потапов А.С. Побочные эффекты комбинированной терапии хронического гепатита С у детей пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. – 2012. – №4. – М.7.
9. Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Пахомовская Н.Л., Потапов А.С. Влияние хронических активных герпес-вирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей и коррекция нарушений урсодезоксихолевой кислотой (урсосаном) // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. – 2012. – №4. – М.6.
10. Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Скворцова Т.А. Повышение эффективности и безопасности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина – 2. Медико-статистический обзор (монография) // ФГБУ НЦЗД РАМН, Союз педиатров России. Москва 2012г.
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Потапов А.С., Ильин А.Г., Конова С.Р., Скворцова Т.А., Пахомовская Н.Л., Четкина Т.С. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в российской федерации за период 2003-2011 гг. Медико-статистический обзор (монография) // ФГБУ НЦЗД РАМН, Союз педиатров России. Москва 2012г.
12. Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Потапов А.С. Семикина Е.Л. Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническим вирусным гепатитом С // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12. – №3. – С.70– 73.
13. Волынец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12. – №4. – С.47– 51.
14. Т.А.Скворцова. Алгоритм диагностики и критерии выбора противовирусной терапии хронического гепатита С у детей // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т.10. – №6. – С.101– 102.
15. Tamara Skvortsova, Galina Volynets. The side effect of combination therapy with pegylated interferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in childhood // 6th Europaediatrics Conference. – 2013. – С.78.
16. Волынец Г.В., Потапов А.С., Скворцова Т.А. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы (обзор литературы) // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – №11–12. – С.46–53.
17. Скворцова Т.А., Волынец Г.В. Иммунофенотип лимфоцитов у детей с хроническим гепатитом С у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2014. – Т.24. – №1. – С.32.

18. Скворцова Т.А., Волынец Г.В. Влияние герпесвирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2014. – Т.24. – №1. – С.33.
19. **Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Семикина Е.Л. Персонализированный подход к лечению хронического гепатита С у детей // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11. – №2. – С.66– 71.**
20. Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Потапов А.С. Антропометрические показатели детей на момент начала терапии-предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию хронического гепатита С у детей // Актуальные проблемы педиатрии. XVIII Конгресс педиатров России. Сборник тезисов. – 2015. – №229. – С.229.
21. Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Потапов А.С. Уровень абсолютного количества нейтрофилов – предиктор положительного вирусологического ответа на комбинированное лечение пегилированным IFN $\alpha$ -2b и рибавирином детей с хроническим гепатитом С // Актуальные проблемы педиатрии. XVIII Конгресс педиатров России. Сборник тезисов. – 2015. – №228. – С.228.